

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 122,16 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Runde, weiße, flache Tablette mit einseitiger Bruchkerbe und Schrägkante, Durchmesser 8 mm.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie.

Die fixe Kombination Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg ist für eine Initialtherapie nicht geeignet. Sie ist als Ersatz für die Kombination von 20 mg Enalaprilmaleat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid bei Patienten vorgesehen, die mit dem gleichen Verhältnis beider Wirkstoffe in getrennten Gaben bereits stabilisiert wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis von Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg sollte primär in Abhängigkeit von der Reaktion auf den Enalaprilmaleat-Anteil der Kombination bestimmt werden.

Eine individuelle Dosis-Einstellung mit beiden Wirkstoffen kann empfohlen werden.

Die Fixkombination sollte die Monotherapie mit den individuellen Wirkstoffen ersetzen.

Essentielle Hypertonie

Die übliche Dosis beträgt eine Tablette pro Tag.

Die Tabletten können unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Vorbehandlung mit Diuretika

Eine Behandlung mit Diuretika sollte 2 – 3 Tage vor Beginn der Therapie mit Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg abgesetzt werden. Siehe Abschnitt 4.4.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Thiaziddiuretika sind keine geeigneten Diuretika für Patienten mit Niereninsuffizienz und sind bei einer Kreatinin-clearance von 30 ml/min oder darunter (mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz) unwirksam. Siehe Abschnitt 4.3.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, deren Kreatinin-clearance ≥ 30 ml/min ist, sollte die Enalapril-Dosis vor einem Umstieg auf Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg titriert werden. Bei dieser Population sind Schleifendiuretika den Thiaziden vorzuziehen. Die Dosis von Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid sollte so niedrig wie möglich gehalten werden (siehe Abschnitt 4.4). Während der Behandlung mit Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg ist eine Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Kinder

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurden nicht untersucht.

Anwendung bei älteren Patienten

Klinische Studien mit gleichzeitiger Verabreichung von Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid haben gezeigt, dass Wirkung und Verträglichkeit bei älteren Patienten gleich gut sind wie bei jüngeren Patienten. Im Fall einer physiologischen Niereninsuffizienz beträgt die empfohlene Initialdosis eine halbe Tablette 1mal täglich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Anurie
- angioneurotisches Ödem in der Anamnese in Zusammenhang mit einer früheren Behandlung mit einem ACE-Hemmer
- hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-Derivate
- zweites und drittes Trimester einer Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- schwere Leberinsuffizienz
- Die gleichzeitige Anwendung von Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Enalapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid

Hypotonie und Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts

Bei Patienten mit Hypertonie ohne Komplikationen wird symptomatische Hypotonie selten beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es während der Therapie mit Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg Tabletten eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzartermer Diät, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei solchen Patienten sind in geeigneten Abständen regelmäßig Serum-Elektrolyte zu bestimmen. Mit besonderer Aufmerksamkeit ist bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen vorzugehen, da bei diesen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebralen Zwischenfall führen könnte.

Bei Hypertonikern mit Herzinsuffizienz (mit oder ohne einhergehende Niereninsuffizienz) wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet.

Bei Auftreten einer Hypotonie ist der Patient flach hinzulegen und gegebenenfalls eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung zu verabreichen. Ein vorübergehender Blutdruckabfall stellt für die weitere Behandlung keine Gegenanzeige dar. Die Therapie kann normalerweise problemlos fortgesetzt werden, sobald der Blutdruck nach Volumenauffüllung angestiegen ist.

Nierenfunktionsstörung

Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg Tabletten dürfen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <80 ml/min und >30 ml/min) solange nicht verabreicht werden, bis die Titration der Dosierung von Enalapril den Bedarf jener Dosis zeigt, die im vorliegenden Kombinationspräparat enthalten ist (siehe Abschnitt 4.2).

Bei manchen Hypertonikern ohne offensichtlich vorbestehender Nierenerkrankung kam es zu einem Anstieg von Serum-Harnstoff und -Kreatinin, wenn Enalapril gleichzeitig mit einem Diuretikum gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.4). In diesen Fällen ist die Therapie mit Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg Tabletten abzusetzen. In diesen Situationen besteht die Möglichkeit einer zugrundeliegenden Nierenarterienstenose (siehe Abschnitt 4.4).

Während der Anwendung von Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg Tabletten sollte die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden.

Hyperkaliämie

Unter der Kombination von Enalapril und einem niedrig dosierten Diuretikum kann ein mögliches Auftreten einer Hyperkaliämie nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium

Die Kombination von Lithium mit Enalapril und Diuretika wird generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Über die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie liegen nur begrenzte Erfahrungen vor, insbesondere für die Kombination von Enalapril und Hydrochlorothiazid.

Enalaprilmaleat

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

Wie alle Vasodilatoren sind ACE-Hemmer bei Patienten mit einer linksventrikulären Klappenobstruktion und Ausflussbehinderung mit besonderer Vorsicht anzuwenden. Bei Kreislaufchock und hämodynamisch signifikanter Ausflussbehinderung ist die Anwendung zu vermeiden.

Nierenfunktionsstörung

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrundeliegenden Nierenerkrankungen, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde über Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Enalapril berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und entsprechender Therapie ist ein Nierenversagen aufgrund einer Behandlung mit Enalapril normalerweise reversibel (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Renovaskuläre Hypertonie

Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere besteht unter ACE-Hemmer-Therapie ein erhöhtes Risiko für Blutdruckabfall oder Niereninsuffizienz. Es kann zum Verlust der Nierenfunktion kommen, wobei oft nur leichte Veränderungen des Serum Kreatinins bestehen. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger ärztlicher Überwachung und Kontrolle der Nierenfunktion einzuleiten.

Nierentransplantation

Es gibt keine Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit frischer Nierentransplantation mit Enalapril. Daher wird die Behandlung mit Enalapril nicht empfohlen.

Hämodialyse-Patienten

Die Anwendung von Enalapril ist bei Patienten, die eine Dialyse aufgrund eines Nierenversagens benötigen, nicht indiziert. Bei Anwendung von High-Flux-Membranen (z.B. AN 69®) im Rahmen einer Dialyse und gleichzeitiger Behandlung mit einem ACE-Hemmer wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Bei diesen Patienten ist daher entweder eine andere Dialysemembran oder ein Antihypertensivum einer anderen Substanzklasse zu verwenden.

Leberversagen

Selten wurde während einer Behandlung mit ACE-Hemmern ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und bis zur fulminanten hepatischen Nekrose (manchmal mit letalem Ausgang) fortschreitet. Der Pathomechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die unter ACE-Hemmern einen Ikterus oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenie/Agranulozytose

Während einer Therapie mit ACE-Hemmern wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne besondere Risikofaktoren tritt selten eine Neutropenie auf. Enalapril ist bei Patienten mit Kollagenosen mit Gefäßbeteiligung, einer Behandlung mit Immunsuppressiva, Allopurinol, Procainamid oder bei Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren mit äußerster Vorsicht anzuwenden, insbesondere bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Bei manchen dieser Patienten traten schwere Infektionen auf, die in einigen Fällen auch nicht auf intensive Antibiotika-Therapie ansprachen. Wird Enalapril von solchen Patienten eingenommen, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten sind anzuweisen, ihren Arzt über jegliches Anzeichen einer Infektion zu informieren.

Hyperkaliämie/Serumkalium

Während einer Therapie mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalapril, wurde bei manchen Patienten ein Anstieg der Konzentration von Serum-Kalium beobachtet. ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie verursachen, da sie die Freisetzung von Aldosteron hemmen. Diese Wirkung ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion üblicherweise nicht signifikant. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind: Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse, insbesondere Dehydratation, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose und eine gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triameteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltiger Salzsubstitution sowie gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem

Anstieg der Werte von Serum-Kalium führen können (z. B. Heparin, Trimethoprim oder Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Aldosteronantagonisten oder Angiotensinrezeptorblocker). Die Anwendung von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzsubstituten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, kann zu einer signifikanten Erhöhung von Kalium im Serum führen. Hyperkaliämie kann schwere, manchmal tödliche Arrhythmien verursachen. Ist die gleichzeitige Anwendung von Enalapril mit einer der genannten Substanzen angezeigt, sollten diese vorsichtig und unter häufiger Kontrolle der Serum-Kalium-Werte und Nierenfunktion verwendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Primärer Hyperaldosteronismus

Die Anwendung von Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg Tabletten wird nicht empfohlen, da Patienten mit primärem Hypaldosteronismus nicht auf blutdrucksenkende Arzneimittel, die durch Hemmung des RAS-Systems wirken, ansprechen.

Diabetiker

Diabetische Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden und eine ACE-Hemmer-Therapie beginnen, müssen darauf hingewiesen werden, genauestens auf Anzeichen einer Hypoglykämie zu achten, insbesondere während des ersten Monats der gleichzeitigen Anwendung (siehe Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeit/Angioödem

Über angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurde bei Patienten unter einer Behandlung mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalaprilmaleat, berichtet. Dies kann zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten. In solchen Fällen sind Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg Tabletten sofort abzusetzen und der Patient sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung aus der Klinik sicherzustellen. Selbst in Fällen, bei denen die Schwellung nur auf die Zunge begrenzt ist (ohne Atembeschwerden), kann ein längerer Beobachtungszeitraum erforderlich sein, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden nicht ausreichend sein kann.

Sehr selten wurde über Todesfälle als Folge von Angioödemem berichtet, die mit Kehlkopf- und Zungenödem assoziiert waren. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder Larynx beteiligt sind, insbesondere solche nach Operationen in den Atemwegen, ist eine Atemwegsobstruktion wahrscheinlich. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sodass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten, wie subkutane Gabe einer Adrenalin-Lösung 1:1000 (0,3 ml–0,5 ml) und/oder Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege.

Im Vergleich zu Patienten mit weißer Hautfarbe wurde bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödemem unter ACE-Hemmern berichtet. Jedoch scheinen Patienten mit schwarzer Hautfarbe allgemein ein höheres Risiko für Angioödemem zu haben.

Patienten mit anamnestisch bekanntem, nicht durch einen ACE-Hemmer ausgelöstem, Angioödem können ein erhöhtes Risiko für ein Angioödemem haben, wenn sie einen ACE-Hemmer erhalten (Siehe Abschnitt 4.3).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödemem kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Cilazapril begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödemem führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus,

Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte
Selten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen. Diese Reaktionen konnten durch eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit dem ACE-Hemmer vor jeder Desensibilisierung vermieden werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese
Selten kam es bei Patienten, die einen ACE-Hemmer einnahmen, während einer Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese mit Dextransulfat zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen. Diese Reaktionen konnten durch eine vorübergehende Unterbrechung der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vermieden werden.

Husten

In Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist der Husten unproduktiv, persistierend und klingt nach Absetzen der Therapie ab. Bei der Differentialdiagnose des Hustens ist ein durch ACE-Hemmer induzierter Husten in Erwägung zu ziehen.

Operation/Anästhesie

Enalapril hemmt die Bildung von Angiotensin II und beeinträchtigt damit bei Patienten, die einer umfassenderen Operation unterzogen werden oder eine Narkose mit Substanzen, die den Blutdruck senken, erhalten, die Fähigkeit zur Kompensation über das Renin-Angiotensin-System. Eine Hypotonie, die aufgrund dieses Mechanismus auftritt, kann durch Volumensubstitution korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft darf eine Therapie mit ACE-Hemmern nicht begonnen werden. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sind auf eine alternative Behandlung zur Blutdrucksenkung umzustellen, für die eine sichere Anwendung während der Schwangerschaft nachgewiesen ist, außer die Fortsetzung der Therapie mit ACE-Hemmern wird als unbedingt erforderlich erachtet. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, muss die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort abgesetzt werden und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Ethnische Unterschiede

Wie andere ACE-Hemmer auch, senkt Enalapril offenbar bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe den Blutdruck weniger stark als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe, vermutlich deshalb, weil bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe und Hypertonie die Prävalenz niedriger Plasma-Renin-Spiegel höher ist.

Hydrochlorothiazid

Nierenfunktionsstörung

Thiazide können für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als Diuretika ungeeignet sein und sie sind bei einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder darunter (d.h. bei mäßiggradiger bis schwerer Niereninsuffizienz) unwirksam (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4, Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen; Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörungen).

Bei Patienten mit Nierenerkrankungen können Thiazide eine Azotämie auslösen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu kumulativen Effekten des Wirkstoffes kommen. Falls eine progredient verlaufende Niereninsuffizienz entsteht, die durch einen Anstieg des Nicht-Protein-

Stickstoffes gekennzeichnet ist, ist eine sorgfältige Abwägung der Therapie erforderlich, wobei das Absetzen der Diuretikabehandlung in Betracht zu ziehen ist (siehe Abschnitt 4.3).

Lebererkrankungen

Thiazide sind bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progredienten Lebererkrankungen mit besonderer Vorsicht anzuwenden, da hier bereits geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts ein Leberkoma auslösen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Metabolische und endokrine Wirkungen

Thiazidtherapie kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika inklusive Insulin kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Diabetiker). Ein latenter Diabetes mellitus kann unter der Thiazidtherapie manifest werden (siehe Abschnitt 4.5).

Erhöhungen von Cholesterin- und Triglyceridspiegel können mit einer Thiazidtherapie assoziiert sein, wobei bei der Dosis von 12,5 mg Hydrochlorothiazid nur von minimalen oder keinen Auswirkungen berichtet wurde. Weiters wurde in klinischen Studien mit 6 mg Hydrochlorothiazid kein klinisch signifikanter Effekt auf Glucose, Cholesterin, Triglyzeride, Natrium, Magnesium oder Kalium berichtet.

Eine Therapie mit Thiaziden ist bei bestimmten Patienten mit der Entwicklung von Hyperurikämie und/oder Gicht assoziiert. Dieser Effekt auf die Hyperurikämie scheint dosisabhängig zu sein und ist bei einer Dosis von 6 mg Hydrochlorothiazid nicht signifikant. Weiters kann Enalapril die Ausscheidung von Harnsäure im Urin steigern und so die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Wie bei allen Patienten unter Diuretikatherapie sind die Serum-Elektrolyte in geeigneten Abständen zu bestimmen.

Thiazide (einschließlich Hydrochlorothiazid) können Störungen des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) bedingen. Warnsignale einer Störung des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts sind Xerostomie, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen.

Obwohl sich während einer Behandlung mit Thiazid-Diuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Gabe von Enalapril die diuretikainduzierte Hypokaliämie vermindern. Das Risiko für eine Hypokaliämie ist erhöht bei Patienten mit Leberzirrhose, Patienten, die eine beschleunigte Diurese durchmachen, Patienten mit unzureichender oraler Aufnahme von Elektrolyten sowie Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei heißem Wetter kann es bei Patienten mit Ödemen zu einer Hyponatriämie kommen. Der Chloridmangel ist normalerweise nur leicht und bedarf keiner Behandlung.

Es kann unter Thiaziden zu einer Verminderung der Calciumausscheidung im Urin kommen, wodurch eine intermittierende und leichte Erhöhung des Serum-Calciums bedingt werden kann, ohne dass Störungen des Calcium-Metabolismus vorhanden sind. Eine ausgeprägte Hypercalcämie kann auch ein Hinweis auf einen verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Vor Durchführung eines Tests zur Nebenschilddrüsenfunktion sind Thiazide abzusetzen.

Es zeigte sich, dass Thiazide die Ausscheidung von Magnesium im Urin erhöhen, wodurch es zu Hypomagnesiämie kommen kann.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCT) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCT könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCT einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCT überdacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Die Symptome beinhalten plötzliches Einsetzen einer verminderten Sehschärfe oder von Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht darin, die Arzneimiteleinahme so rasch wie möglich abubrechen. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen müssen möglicherweise in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Enalapril/HCT ratiopharm abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Anti-Doping-Test

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid kann ein positives Analyseergebnis in einem Anti-Doping-Test ergeben.

Überempfindlichkeit

Bei Patienten, die Thiazide erhalten, können sowohl mit als auch ohne anamnestisch bekannte Allergien oder Asthma bronchiale Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Während der Gabe von Thiaziden wurde über eine Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses berichtet.

Sonstige Bestandteile: Lactose und Natrium

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid

Andere Antihypertensiva

Die gleichzeitige Gabe von Enalapril und Hydrochlorothiazid mit diesen Arzneimitteln, kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken. Die gleichzeitige Gabe von Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder Vasodilatoren kann eine weitere Blutdrucksenkung bewirken.

Lithium

Während der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurde über reversible Anstiege der Lithium-Konzentrationen im Serum und toxische Wirkungen berichtet. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika kann auch die Lithium-Konzentrationen im Serum und damit das Risiko für eine Lithium-Toxizität durch ACE-Hemmer erhöhen.

Die Anwendung von Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg Tabletten mit Lithium wird daher nicht empfohlen, aber wenn diese Kombination als notwendig erachtet wird, ist eine sorgfältige Überwachung der Lithium-Konzentrationen im Serum erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel (NSAR)

Chronische Einnahme von NSAR kann die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern reduzieren oder die diuretische, natriuretische und antihypertensive Wirkung von Diuretika vermindern.

Die gleichzeitige Gabe von NSAR (einschließlich COX-2 Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder ACE-Hemmern bewirkt einen additiven Effekt im Bezug auf einen Anstieg von Serum-Kalium und kann damit zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Effekte sind normalerweise reversibel. Selten kann es jedoch zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (wie ältere Patienten oder Patienten mit Volumenmangel einschließlich jener unter einer Therapie mit einem Diuretikum). Die Patienten sollen ausreichend hydratisiert sein, eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie und danach in regelmäßigen Abständen soll in Betracht gezogen werden.

Jod-hältige Kontrastmittel

Das Risiko einer akuten Niereninsuffizienz ist insbesondere bei Anwendung hochdosierter Jod-hältiger Kontrastmittel erhöht.

Enalapril

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

ACE-Hemmer schwächen den Kaliumverlust durch Diuretika ab. Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Enalapril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Enalapril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Enalapril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist,

muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine vorangegangene Diuretika-Therapie mit hohen Dosen kann zu Volumenmangel und damit zu einem Risiko für Hypotonie bei Einleitung der Behandlung mit Enalapril führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Der hypotensive Effekt kann durch Absetzen des Diuretikums, einem Ausgleich des Volumenmangels oder Aufnahme von Kochsalz vermindert werden.

Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Narkosemittel, trizyklischer Antidepressiva und Neuroleptika mit ACE-Hemmern kann zu einem verstärkten Blutdruckabfall führen (siehe Abschnitt 4.4).

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen.

Antidiabetika

Epidemiologische Studien weisen auf eine mögliche Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) hin, so dass das Risiko für eine Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar vor allem in den ersten Wochen der Kombinationsbehandlung auf sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. (siehe Abschnitt 4.8).

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Betablocker

Enalapril kann gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischen Dosierungen), Thrombolytika und Betablockern problemlos angewendet werden.

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Gold

Über nitritoide Reaktionen (deren Symptome beinhalten plötzliche Hitzewallungen im Gesicht, Übelkeit, Erbrechen und Blutdruckabfall) wurde selten bei Patienten berichtet, die gleichzeitig eine Therapie mit injizierbarem Gold (Natrium-Aurothiomalat) und eine ACE-Hemmer-Therapie, einschließlich Enalapril, erhielten.

Hydrochlorothiazid

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Thiazide können das Ansprechen auf Tubocurarin erhöhen.

Alkohol, Barbiturate oder Opioid-Analgetika

Eine Potenzierung einer orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

Antidiabetika (Orale Substanzen und Insulin)

Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Colestyramin und Colestipol-Harze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist in Gegenwart anionischer Austauschharze vermindert. Einzeldosen von Colestyramin oder Colestipol-Harzen binden Hydrochlorothiazid und vermindern dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85 % bzw. 43 %. Sulfonamid-Diuretika sollten mindestens 1 Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern (z.B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol)

Erhöhtes Risiko für Torsades de pointes.

Kalziumsalze und Vitamin D

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Thiazid-Diuretika können aufgrund der verminderten Ausscheidung erhöhte Serum-Kalziumwerte auftreten.

Digitalisglykoside

Eine Hypokaliämie kann zu einem empfindlicheren oder übersteigerten Ansprechen des Herzens auf die toxischen Wirkungen von Digitalis führen (z.B. erhöhte ventrikuläre Erregbarkeit).

Corticosteroide, ACTH

Gesteigerter Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie.

Kaliuretische Diuretika (z.B. Furosemid), Carbenoxolon oder Laxantienabusus

Hydrochlorothiazid kann einen Kalium- und/oder Magnesiumverlust erhöhen.

Katecholamine (z.B. Noradrenalin, Adrenalin)

Die Wirkung von Katecholaminen kann vermindert sein.

Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat)

Thiazide können die renale Ausscheidung zytotoxischer Arzneimittel vermindern und deren myelosuppressive Wirkung potenzieren.

Inhibitoren der Prostaglandin-Synthetase

Bei einigen Patienten kann die Verabreichung eines Prostaglandin-Synthetase-Hemmers den diuretischen, natriuretischen und antihypertensiven Effekt von Diuretika verringern.

Immunsuppressiva, systemische Corticoide, Procainamid

Reduzierte Leukozytenwerte, Leukopenie.

Gichtmittel (z.B. Allopurinol, Brenzbromaron)

Da Hydrochlorothiazid die Tendenz hat, den Harnsäurespiegel zu erhöhen, kann es nötig sein, die Dosierung der Gichtmittel zu erhöhen.

Laborwerte

Hydrochlorothiazid kann den Bentiromid-Test beeinflussen. Thiazide können die Serum-PBI (Protein Bound Iodine)-Spiegel ohne Zeichen einer Schilddrüsenstörung senken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ACE-Hemmer:

Die Behandlung mit ACE-Hemmern während des ersten Trimenons der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). ACE-Hemmer sind während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Epidemiologische Daten bezüglich des Risikos für eine Teratogenität nach ACE-Hemmer-Exposition während des 1. Trimenons der Schwangerschaft waren nicht schlüssig, jedoch kann ein leichter Anstieg des Risikos nicht ausgeschlossen werden.

Außer wenn die Weiterführung einer Therapie mit ACE-Hemmern als unbedingt notwendig erachtet wird, müssen Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative blutdrucksenkende Therapie umgestellt werden, für die eine sichere Anwendung während der Schwangerschaft nachgewiesen ist. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, muss die Behandlung mit ACE-Hemmern umgehend abgesetzt werden und gegebenenfalls mit einer alternativen Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass eine ACE-Hemmer-Exposition während des 2. und 3. Trimenons toxische Effekte beim menschlichen Feten (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, verlangsamte Ossifikation der Schädelknochen) und beim Neugeborenen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist ein Oligohydramnion bei der Mutter aufgetreten, das vermutlich auf eine Nierenfunktionsstörung des Fetus zurückzuführen ist und möglicherweise zu einer Steifigkeit der Extremitäten, Schädel- oder Gesichtsfehlbildungen und zur Entwicklung einer Lungenhypoplasie führen kann.

Sollte eine ACE-Hemmer-Exposition im zweiten oder dritten Trimenon stattgefunden haben, werden Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sind hinsichtlich einer Hypotonie engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid:

Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimesters. Tierexperimentelle Studien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Aufgrund des pharmakologischen Wirkungsmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters den utero-plazentaren Blutfluss vermindern und fetale und neonatale Effekte wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenie verursachen.

Hydrochlorothiazid sollte aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion ohne günstigen Effekt auf den Behandlungsverlauf nicht bei Schwangerschaftsödem, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie angewendet werden.

Hydrochlorothiazid sollte nicht bei schwangeren Frauen mit essentieller Hypertonie angewendet werden, ausgenommen in seltenen Situationen, bei denen keine andere Therapie angewendet werden kann.

Stillzeit

Enalapril:

Limitierte pharmakokinetische Daten zeigen eine sehr geringe Konzentration in der Brustmilch (siehe auch Abschnitt 5.2). Obwohl diese Konzentrationen klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg aufgrund des hypothetischen Risikos kardiovaskulärer und renaler Auswirkungen bzw. aufgrund unzureichender klinischer Erfahrung, bei stillenden Müttern von früh- und neugeborenen Kindern nicht empfohlen.

Falls das Kind älter ist, kann die Anwendung von Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg in der Stillzeit in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter notwendig ist und das Kind bezüglich etwaiger Nebenwirkungen überwacht wird.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Hochdosierte Thiazide, die eine starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Falls Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg während der Stillzeit angewendet wird, ist die Dosis so gering wie möglich zu halten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Beim Lenken von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schwindel und Müdigkeit.

Diese waren üblicherweise leichter Natur und bedingten im Allgemeinen kein Absetzen der Therapie.

Folgende Nebenwirkungen mit Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg, oder den Einzelsubstanzen (Enalapril oder Hydrochlorothiazid) in klinischen Studien und nach Markteinführung sind in der u.a. Tabelle aufgelistet:

Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß MedDRA aufgelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Datenlage nicht abschätzbar).

	<i>sehr häufig</i>	<i>häufig</i>	<i>gelegentlich</i>	<i>selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht bekannt</i>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						Speicheldrüsenentzündung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Anämie (einschließlich aplastische und hämolytische Anämie)	Neutropenie, Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankheiten		
<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließl. Zysten und</i>						Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithel-

<i>Polypen)</i>						karzinom)
<i>Endokrine Erkrankungen</i>						Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormon Sekretion (SIADH)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Anstieg der Werte von Cholesterin und Triglyzeride, Hyperurikämie	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesiämie, Gicht	Anstieg der Blutglukose	Hypercalcämie (siehe Abschnitt 4.4)	Glukosurie
<i>Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen</i>		Kopfschmerzen, Depression, Geschmacksstörungen	Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo, Libidoverlust	verändertes Träumen, Schlafstörungen, Parese (aufgrund von Hypokaliämie)		Unruhe, Benommenheit
<i>Augenerkrankungen</i>	verschwommenes Sehen					Xanthopsie, akute Myopie, sekundäres Winkelverschlussglaukom, Aderhauterguss (choroidaler Erguss)
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			Tinnitus			
<i>Herz- und Gefäß-erkrankungen</i>	Schwindel	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Synkope, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie	Flush, Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult (vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisiko-Patienten (siehe Abschnitt 4.4))	Raynaud-Syndrom		nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	trockener Reizhusten	Dyspnoe	Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus /Asthma	Lungeninfiltrate, Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem), Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie	akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Übelkeit	Diarrhö, Bauchschmerzen, Dysgeusie	Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation,	Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis	intestinales Angioödem	

			Appetitlosigkeit, Reizmagen, Mund- trockenheit, peptisches Ulkus, Flatulenz			
<i>Leber- und Gallen- erkrankungen</i>				Leberversagen, hepatische Nekrose (auch letal), Hepatitis (hepatozellulär oder cholestatisch), Gelbsucht, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis)		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes</i>		Ausschlag (Exanthem), Überempfind- lichkeit/angio- neurotisches Ödem: angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).	Diaphoresse, Pruritus, Urtikaria, Alopezie	Erythema multiforme, Stevens-Johnson- Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus erythematodes, Erythrodermie, Pemphigus Ein Symptomen- komplex wurde berichtet, der einige oder alle der folgenden Symptome umfassen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/ Myositis, Arthralgie/ Arthritis, positive ANA, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozytose. Exantheme, Lichtüber- empfindlichkeit und andere dermatologische Symptome können auftreten.		
<i>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</i>		Muskelkrämpfe	Arthralgie			
<i>Erkrankungen</i>			Nierenfunktions-	Oligurie,		

<i>der Nieren und Harnwege</i>			störungen, Nierenversagen, Proteinurie	interstitielle Nephritis		
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>			Impotenz	Gynäkomastie		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort</i>	Asthenie	Müdigkeit	Unwohlsein, Fieber			
<i>Untersuchungen</i>		Hyperkaliämie, erhöhte Serumkreatininwerte	erhöhter Blutharnstoff, Hyponatriämie	erhöhte Leberenzymwerte, erhöhte Serumbilirubinwerte		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Information zur Behandlung einer Überdosierung mit Enalapril/HCT ratiopharm. Die Therapie erfolgt symptomorientiert und unterstützend. Die Behandlung mit Enalapril/HCT ratiopharm ist abzubrechen und der Patient engmaschig zu überwachen. Als Maßnahmen werden vorgeschlagen: induziertes Erbrechen, Verabreichung von Aktivkohle und Laxantien bei erst kurz zurückliegender Einnahme und Korrektur einer Dehydratation, Elektrolytentgleisung und Hypotonie mittels Standardmaßnahmen.

Enalaprilmaleat

Die wesentlichsten, bisher bekannten Symptome einer Überdosierung sind ausgeprägte Hypotonie, die etwa 6 Stunden nach der Tabletteneinnahme beginnt und mit einer gleichzeitigen Blockade des Renin-Angiotensin-Systems assoziiert ist, und Stupor. Im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern können als weitere Symptome Kreislaufversagen, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten. Im Vergleich zu therapeutischen Dosen wurden nach Einnahme von 300 bzw. 440 mg Enalaprilmaleat 100- bzw. 200-mal höhere Serum-Enalaprilspiegel gemessen.

Zur Behandlung einer Überdosierung wird die intravenöse Infusion von Kochsalzlösung empfohlen. Im Falle eines Blutdruckabfalls soll der Patient in Schocklagerung gebracht werden. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angiotensin II-Infusion und/oder einer intravenösen

Katecholamininfusion in Erwägung gezogen werden. Wurden die Tabletten erst kurz zuvor eingenommen, sollten Maßnahmen zur Elimination von Enalaprilmaleat getroffen werden (z.B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien oder Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind ständig zu überwachen.

Hydrochlorothiazid

Die häufigsten beobachteten Anzeichen und Symptome sind bedingt durch Elektrolytverluste (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation infolge exzessiver Diurese. Bei gleichzeitiger Einnahme von Digitalis können Herzrhythmusstörungen durch die Hypokaliämie verstärkt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, Kombinationen
ATC-Code: C09BA02

Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg ist eine Kombination aus einem ACE-Hemmer (Enalapril) und einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid).

Wirkmechanismus

Das Angiotensin Converting Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-Dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I in die pressorisch wirkende Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach der Resorption wird Enalapril zu Enalaprilat hydrolysiert, welches das ACE hemmt. Die ACE-Hemmung führt zu einer Verminderung der Plasmakonzentration von Angiotensin II, wodurch ein Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (infolge des Wegfalls der negativen Rückkopplung für die Reninfreisetzung) und eine Verminderung der Aldosteronsekretion hervorgerufen werden.

ACE ist mit der Kininase II ident. Daher kann Enalapril auch den Abbau des stark vasodepressorisch wirkenden Peptids Bradykinin blockieren. Allerdings ist die Rolle dieses Effekts bei den therapeutischen Wirkungen von Enalapril noch nicht geklärt. Obwohl angenommen wird, dass der Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Enalapril primär auf einer Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, welches bei der Blutdruckregulation eine zentrale Rolle spielt, beruht, wirkt Enalapril auch bei Low-Renin-Hypertonie blutdrucksenkend.

Hydrochlorothiazid ist ein Diuretikum und Antihypertonikum, das einen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität bewirkt. Der blutdrucksenkende Effekt der beiden Wirkstoffe ist additiv und hält üblicherweise 24 Stunden an. Der Prozentsatz der Hypertoniker mit einem zufrieden stellenden Ansprechen auf Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg ist größer als der Anteil jener Patienten, die eine befriedigende Reaktion auf eine einzelne der beiden aktiven Substanzen zeigen.

Die Enalapril-Komponente von Enalapril/HCT ratiopharm 20 mg/12,5 mg verringert üblicherweise den mit Hydrochlorothiazid verbundenen Kaliumverlust.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit

nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCT-Dosierung ($\geq 50\,000$ mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCT: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ($\sim 25\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ($\sim 100\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Enalapril

Resorption

Enalaprimaleat wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, die maximale Enalaprilkonzentration im Serum wird innerhalb einer Stunde erreicht. Aufgrund der Wiederfindung im Urin beträgt das Ausmaß der Resorption von oral verabreichtem Enalapril 60 – 70 %.

Die Resorption von Enalapril wird durch die Gegenwart von Nahrung im Magen-Darm-Trakt nicht beeinflusst.

Nach der Resorption wird Enalapril rasch und weitgehend vollständig zu Enalaprilat, einem hochwirksamen ACE-Hemmer, hydrolysiert. Maximale Enalaprilatkonzentrationen im Serum treten 3 – 4 Stunden nach oraler Gabe von Enalapril auf. Das Ausmaß der Resorption und Hydrolyse von Enalapril ist bei den verschiedenen Dosierungen innerhalb der empfohlenen therapeutischen Dosis ähnlich.

Elimination

Enalapril wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden. Die Hauptkomponenten im Urin sind Enalaprilat (etwa 40 % der Dosis) und unverändertes Enalapril. Es gibt keine Hinweise auf andere Hauptabbauwege von Enalapril als die Umwandlung in Enalaprilat. Das Profil der Enalaprilatserumkonzentration zeigt eine verlängerte Terminalphase, die mit der Bindung an ACE

assoziiert zu sein scheint. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden steady-state Serumkonzentrationen von Enalaprilat am 4. Tag einer 1mal täglichen Verabreichung von Enalapril erreicht. Nach Mehrfachdosierungen von Enalapril beträgt die effektive Halbwertszeit (nach Akkumulation) 11 Stunden.

Spezielle Patientengruppen

Die Hydrolyse von Enalapril in seinen aktiven Metaboliten kann bei Patienten mit Zirrhose verzögert sein.

Die Exposition von Enalapril und Enalaprilat ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz gesteigert. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 40 – 60 ml/min, war die AUC von Enalaprilat im steady-state nach Verabreichung von 5 mg einmal täglich etwa 2mal so hoch wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min), war die AUC etwa um das 8fache erhöht, die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat nach Mehrfachverabreichung war verlängert. Enalaprilat kann aus dem Kreislaufsystem durch Hämodialyse eliminiert werden.

Stillzeit

Nach einer oralen Einzelgabe von 20 mg bei 5 Müttern nach der Geburt war die durchschnittliche Enalapril-Höchstkonzentration in der Milch 1,7 $\mu\text{g/l}$ (Bereich von 0,54 - 5,9 $\mu\text{g/l}$) 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme. Die durchschnittliche Enalaprilat-Konzentration war 1,7 $\mu\text{g/l}$ (Bereich von 1,2 - 2,3 $\mu\text{g/l}$); Peaks traten zu verschiedenen Zeiten über eine Periode von 24 Stunden auf.

In Anbetracht der Konzentrationen in der Milch ist die geschätzte höchste Einnahme bei einem Säugling ungefähr 0,16% bei einer an das Gewicht der Mutter angepassten Dosierung. Bei einer Frau, die Enalapril 10 mg täglich über 11 Monate oral eingenommen hat, war der Enalapril-Peak 2 $\mu\text{g/l}$ 4 Stunden nach der Einnahme und der Enalaprilat-Spiegel 0,75 $\mu\text{g/l}$ ungefähr 9 Stunden nach der Einnahme. Die Gesamtmenge an Enalapril und Enalaprilat hochgerechnet in der Milch über 24 Stunden war 1,44 $\mu\text{g/l}$ und 0,63 $\mu\text{g/l}$.

Enalaprilat konnte bei einer Mutter nach einer oralen Einzelgabe von 5 mg Enalapril bzw. von 10 mg bei zwei anderen Müttern 4 Stunden nach der Anwendung nicht nachgewiesen werden ($< 0,2$ $\mu\text{g/l}$). Enalapril-Konzentrationen konnten nicht gemessen werden.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60 bis 80 %. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht die Resorption (etwa 15 %).

Verteilung

Hydrochlorothiazid passiert die Plazentaschranke, nicht jedoch die Blut/Hirn-Schranke.

Biotransformation / Elimination

Die Plasmahalbwertszeit variiert zwischen 5,6 und 14,8 Stunden. Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, jedoch schnell über die Nieren ausgeschieden. Zumindest 61 % einer oral verabreichten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden unverändert ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit verlängert.

Enalapril/Hydrochlorothiazid

Resorption

Co-Medikation von Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid in verschiedenen Dosen hat geringen bis keinen Effekt auf die Bioverfügbarkeit der beiden Substanzen. Die Kombinationstablette ist biologisch äquivalent zur Kombination der beiden Einzelsubstanzen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus herkömmlichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, zur Gentoxizität und zum karzinogenen Potenzial ergeben keine speziellen Gefahren für den Menschen. Studien zur Reproduktionstoxizität legen nahe, dass Enalapril keinen Einfluss auf die Fertilität und die Reproduktionsleistung bei Ratten hat und außerdem nicht teratogen ist. In einer Studie, in der weibliche Ratten vor der Paarung und während der Trächtigkeit behandelt wurden, trat während der Stillzeit eine erhöhte Inzidenz von Jungtiersterben auf. Der Wirkstoff ist plazentagängig und geht in die Milch über. ACE-Hemmer, als Wirkstoffklasse, üben unerwünschte Wirkungen in der spätfetalen Entwicklung aus, die zum fetalen Tod und Missbildungen, besonders des Schädels, führten. Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsretardierung und ein offener Ductus arteriosus wurden ebenfalls beobachtet. Diese Entwicklungsanomalien werden zum Teil auf die direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das fetale Renin-Angiotensin-System und zum Teil auf die Ischämie, die durch die maternale Hypotonie, den verminderten fetoplazentaren Blutfluss und die Sauerstoff-/Nährstoffversorgung des Fetus entsteht, zurückgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke
Natriumhydrogencarbonat
Talkum
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/OPA/Al/PVC-Folien Blisterpackungen
14, 20, 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 60, 98, 98x1, 100, 100x1 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24220

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. September 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. November 2005

10. STAND DER INFORMATION

02.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig